

Edat paterna, alteracions epigenètiques i efectes en la descendència

Clàudia Cabrera Guiteras
Tutora: Francesca Vidal Domínguez

UAB
Universitat Autònoma
de Barcelona
Grau en Ciències Biomèdiques

Introducció

La descendència de pares d'edat avançada s'associa específicament a un augment d'incidència de desordres neuropsiquiàtrics, com són l'autisme, el trastorn bipolar i l'esquizofrènia, entre d'altres, així com també de malalties d'expansió de trinucleòtids, com per exemple la distròfia miotònica, i d'algunes formes de càncer. Els factors que semblen contribuir més a l'augment d'incidència d'aquest tipus de patologies són les alteracions epigenètiques en l'esperma del pare. Els efectes epigenètics són canvis heretables en l'expressió dels gens que no resulten de canvis en la seqüència del DNA, sinó de la metilació i desmetilació del DNA i de les modificacions en les histones que alteren l'estructura de la cromatina.

Objectius

1. Avaluar els efectes de l'edat paterna en el procés epigenètic que té lloc durant l'espermatogènesi.
2. Determinar l'existència d'un risc en la descendència atribuïble a les alteracions de l'epigenoma espermàtic.
3. Conèixer la relació entre els defectes epigenètics causats per l'edat paterna avançada i els desordres neurològics observats en la descendència.

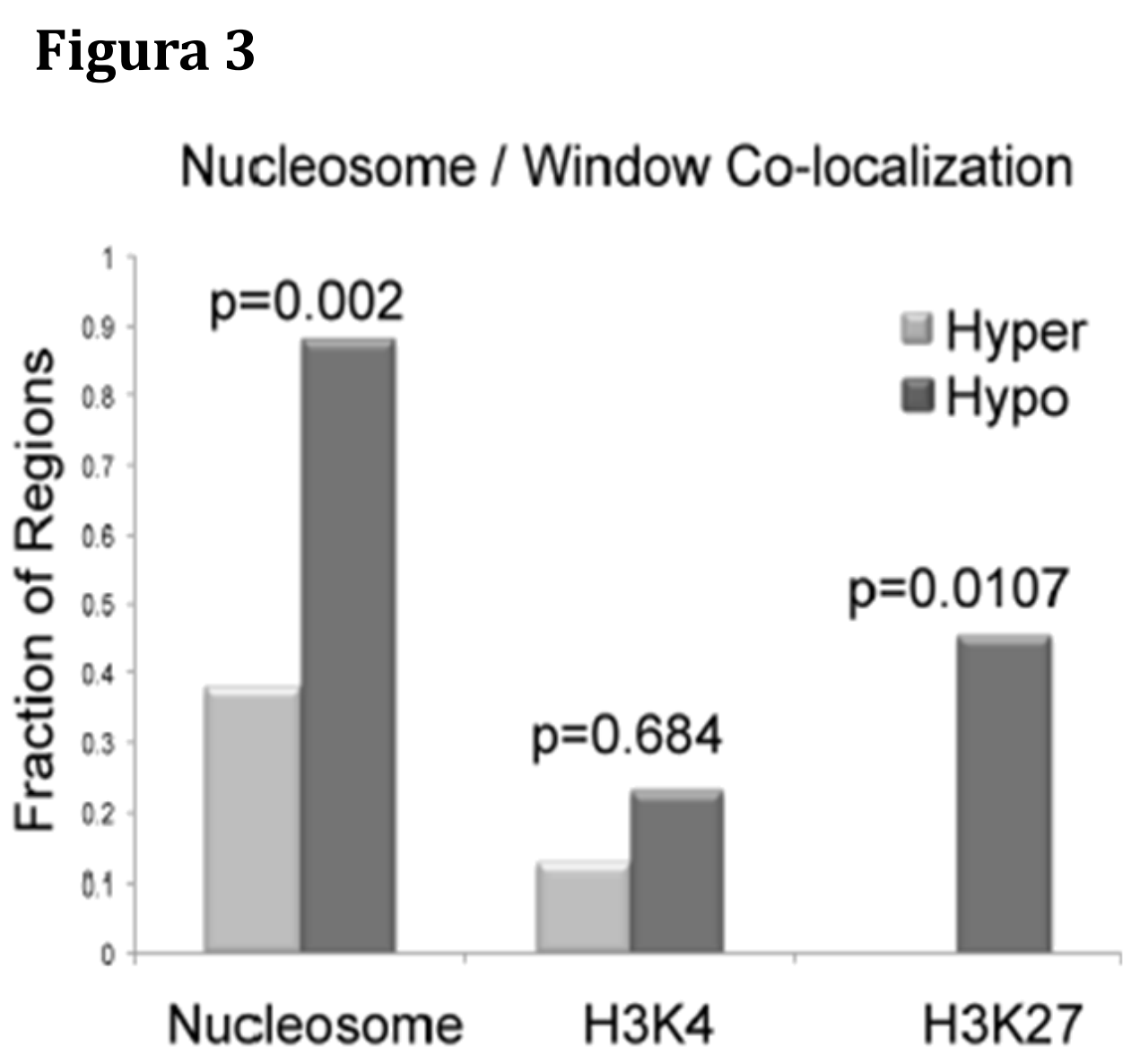
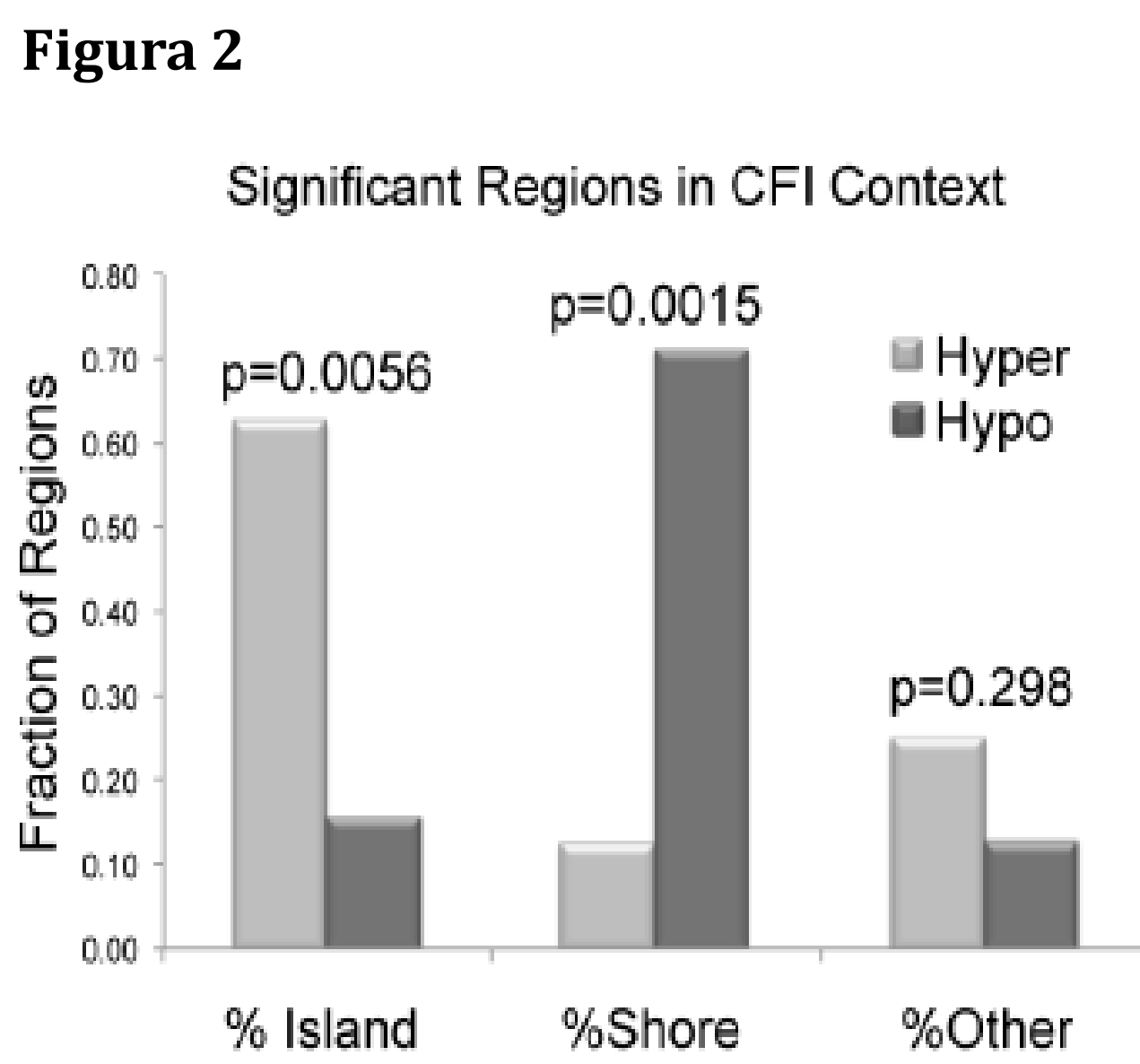
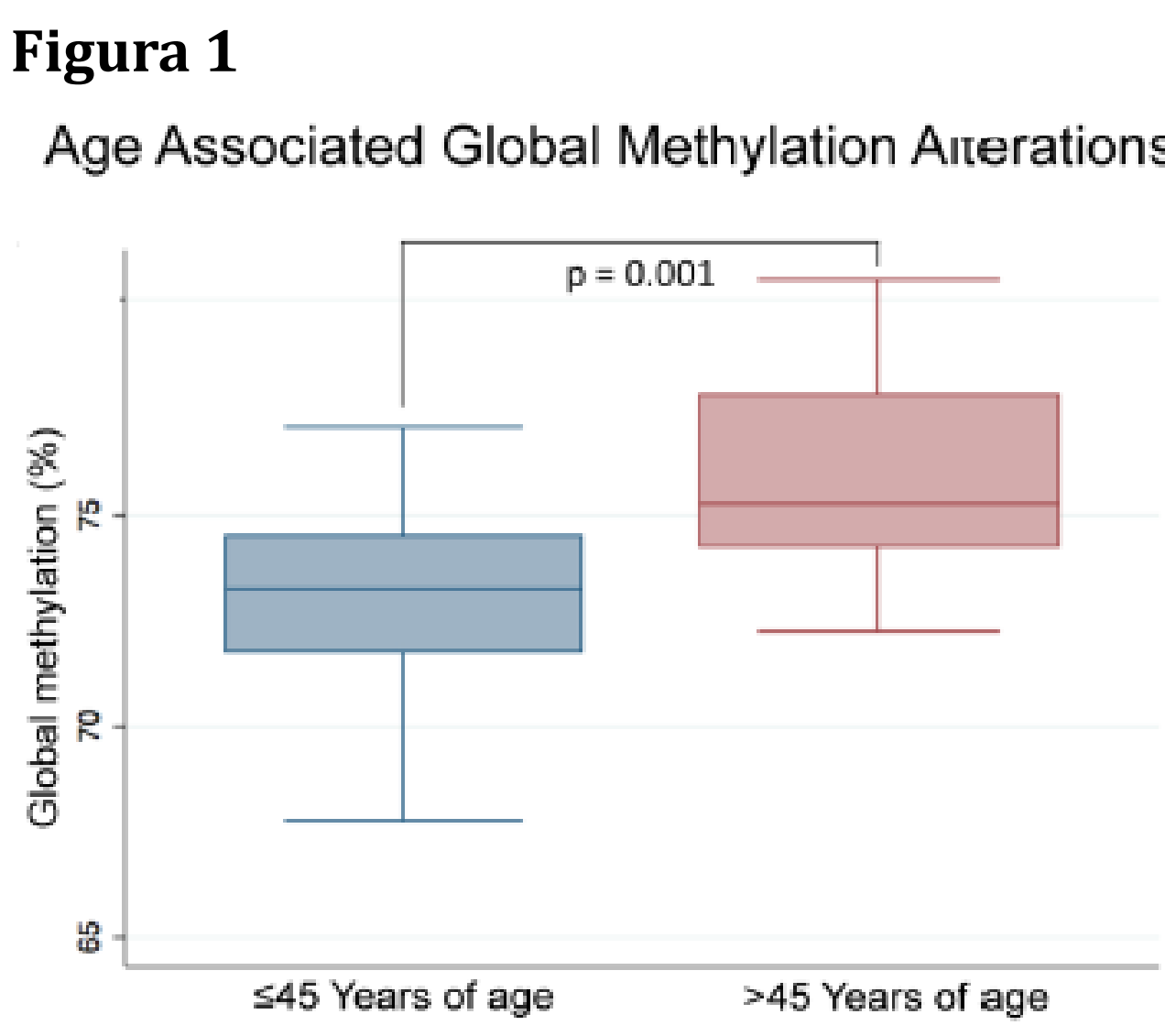
Metodologia

La revisió bibliogràfica es va dur a terme per mitjà d'una cerca sistemàtica d'informació a PubMed, generalment de la literatura publicada en els últims 5 anys, utilitzant les paraules claus: 'paternal age', 'male age' o 'aging' combinant-les amb ([AND]) 'DNA methylation', 'epigenetics', '5-methylcytosine and 5-hydroxymethylcytosine', 'imprinting', 'schizophrenia', 'autism', 'offspring' o 'de novo mutations', entre d'altres. A més, també es va fer una cerca a través de les referències citades en els articles consultats.

1. Desregulació del procés epigenètic amb l'avanç de l'edat paterna

La desregulació del procés epigenètic amb l'edat pot venir donada per errors que poden tenir lloc tant en el procés d'*imprinting* com en l'esborrament de senyals de metilació dels gens. Amb l'edat té lloc una hipermetilació global del DNA (*Figura 1*) i canvis en la metilació regional d'aquest (*Figura 2*). Els fenòmens d'hipometilació associada a l'edat es donen en regions al voltant de illes CpG, mentre que la hipermetilació s'associa a les illes CpG pròpiament dites.

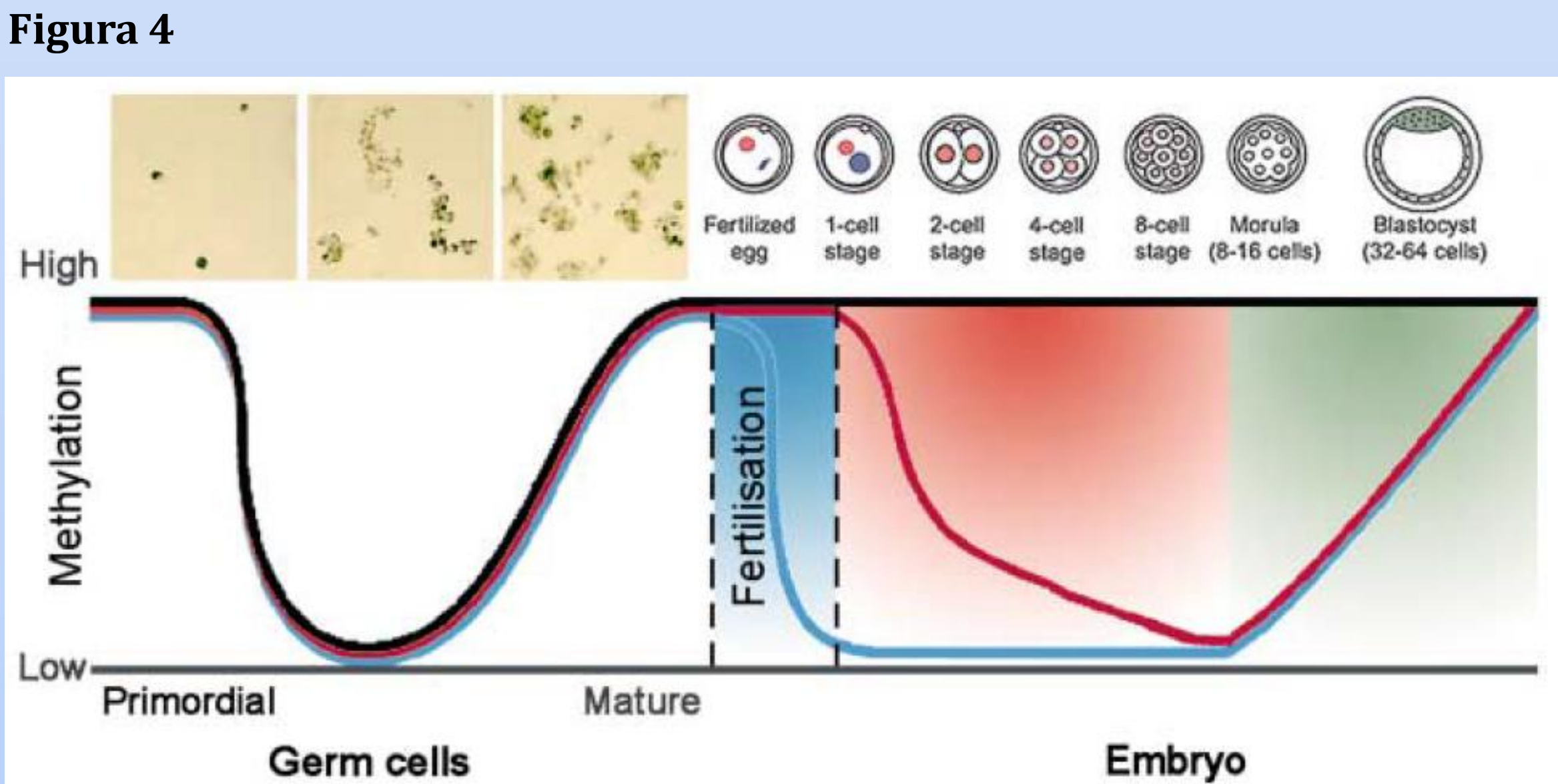
A més, la majoria de les regions hipometilades amb l'edat es localitzen en regions de retenció de nucleosomes en l'esperma madur o en loci amb metilació de H3K27 amb més freqüència que les regions hipermetilades (*Figura 3*). Això dona com a resultat la retenció de nucleosomes en els llocs d'inici de molts gens.



2. Transmissió de les alteracions epigenètiques a la descendència

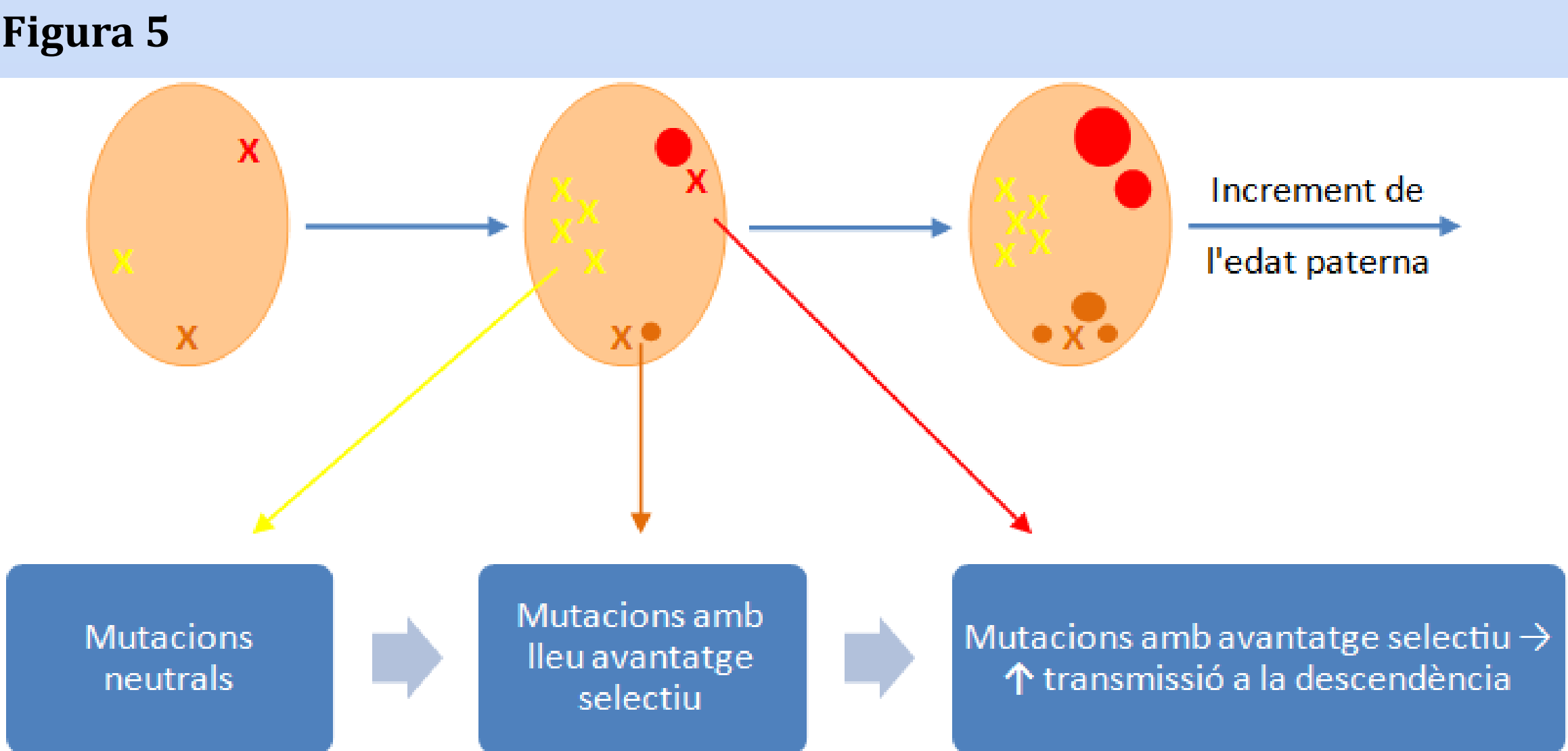
Evasió de la reprogramació pre-implantacional

La reprogramació pre-implantacional de l'embrió consisteix en l'esborrament total dels senyals epigenètics, excepte els senyals dels gens amb *imprinting*, el patró de metilació dels quals és heretat per la descendència (*Figura 4*). Així, si les alteracions en la metilació del DNA associades a l'edat tenen lloc en aquests gens es transferiran a la descendència.



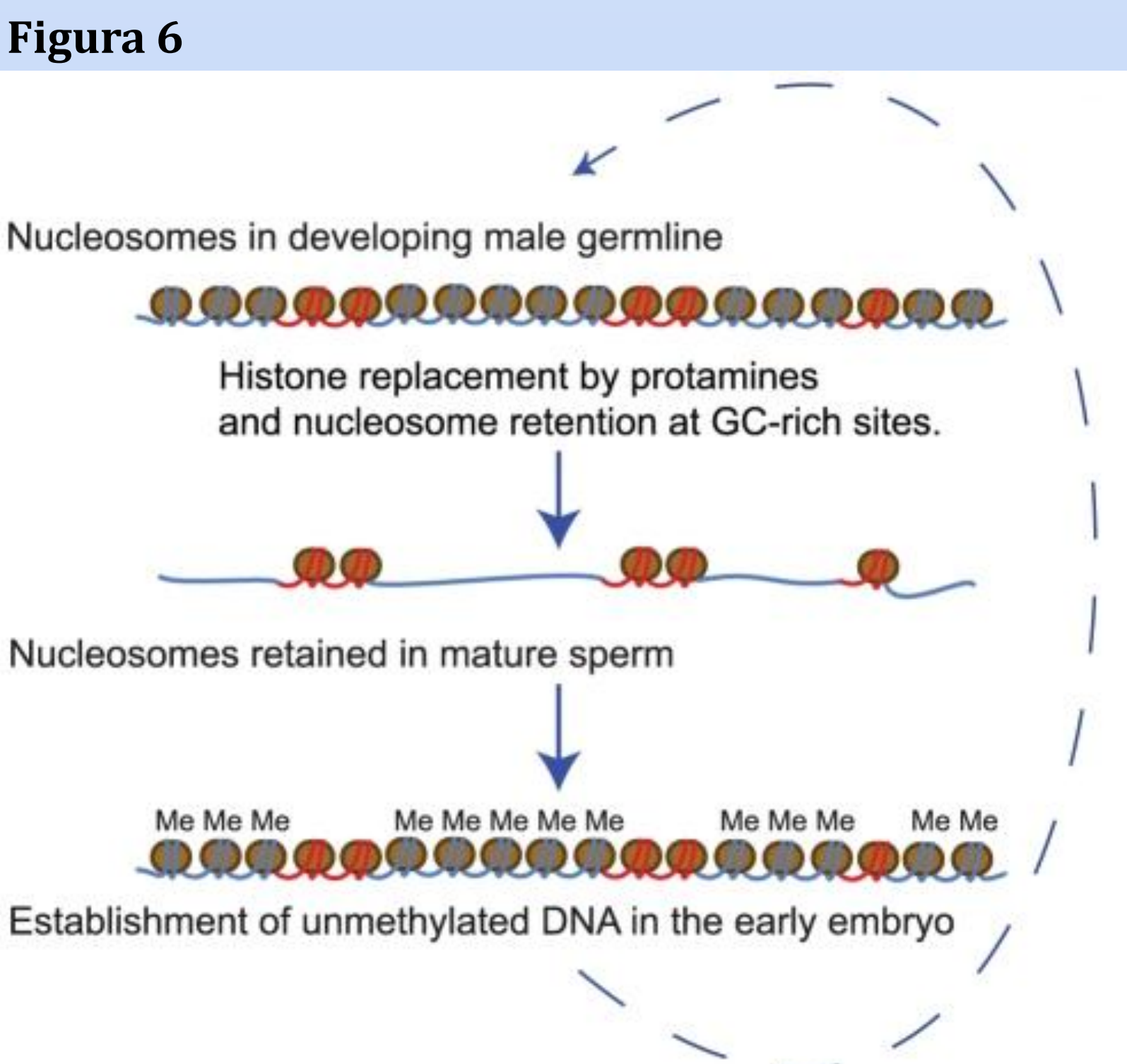
Mutacions amb avantatge selectiu

Segons la hipòtesis de selecció egoista d'espermatogonis (*Figura 5*), si les regions amb alteracions en la metilació contenen gens importants per l'espermatogènesi o es troben properes a regions amb gens importants per aquest procés, es conservaran i cada vegada seran més abundants al llarg de les replicacions cel·lulars.



Mecanisme d'herència transgeneracional

Un percentatge de nucleosomes es retenen en regions no metilades riques en dinucleòtids CpG dels espermatozoides, i s'associen amb freqüència a l'establiment de regions lliures de metilació en l'embrió primerenc (*Figura 6*). D'aquesta manera s'estableix una connexió entre la transmissió de nucleosomes paternals i l'establiment de la regulació gènica en l'embrió primerenc.



3. Conseqüències en la descendència

Si les marques de metilació alterades amb l'edat poden evitar que tingui lloc l'esborrament de senyals epigenètics en l'embrió o si poden ser la causa de malalties neuropsiquiàtriques en la descendència encara no està del tot clar. Tot i que cada vegada està més ben establert que l'edat paterna s'associa a un major risc no només de defectes al naixement i avortaments espontanis, sinó també de trastorns neurològics, encara està per determinar el paper que juguen les marques de metilació alterades en l'augment d'incidència de diverses malalties observades en fills de pares grans.

Dos dels trastorns neurològics més freqüentment associats a l'edat paterna són l'esquizofrènia i els trastorns de l'espectre de l'autisme (TEA).

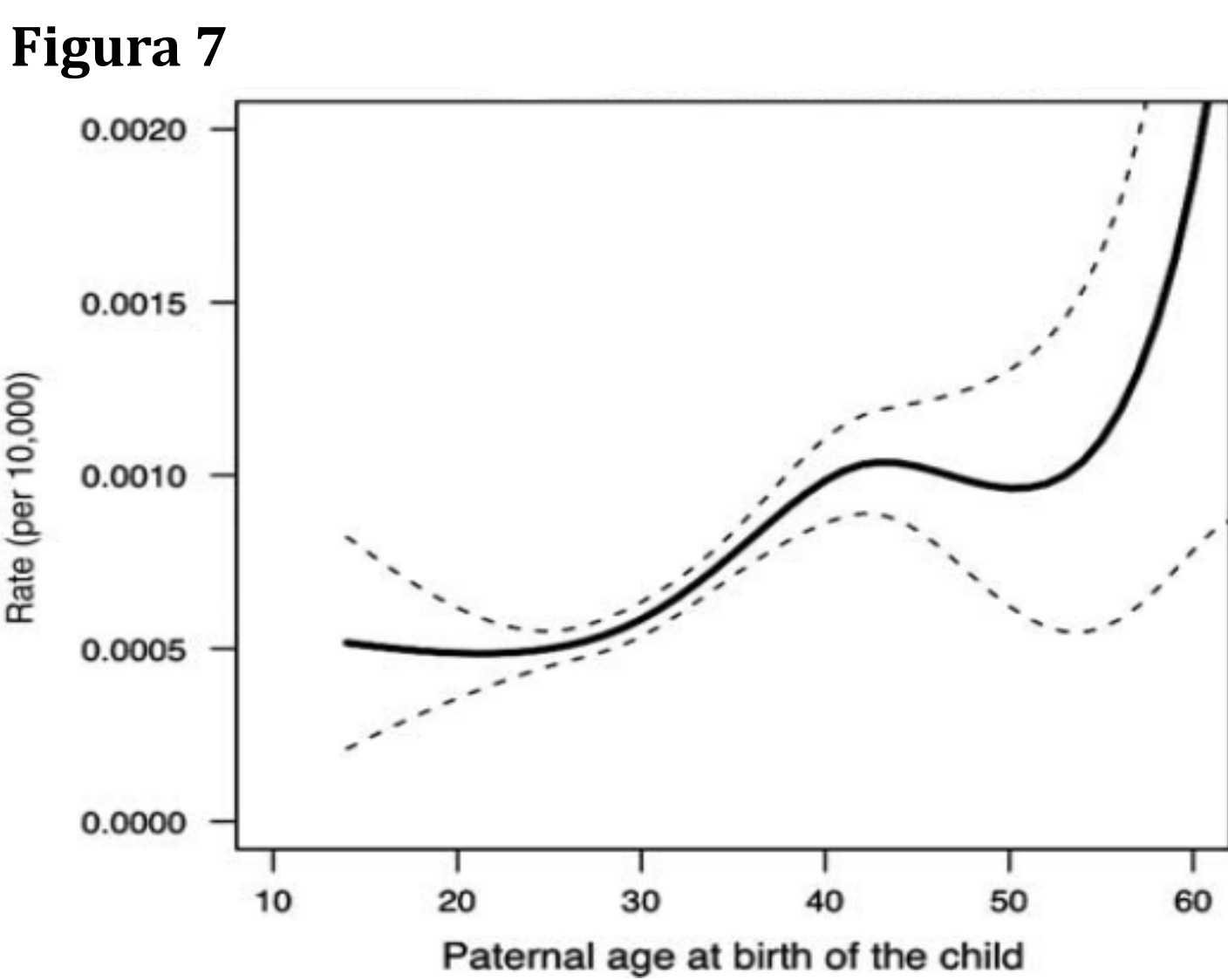
3.1 Esquizofrènia

La descendència de pares grans presenta una desregulació transcripcional de gens amb empremta gènica que estan implicats en l'esquizofrènia.

- Els gens amb empremta gènica tenen un rol en el desenvolupament del cervell, i són importants per la cognició i el comportament.
- Hi ha un patró de localització neuroanatomica per l'expressió de certs gens paternals amb empremta gènica que correspon a la regió límbica.
- El cromosoma X patern està associat a habilitats superiors de comunicació social, de manera que alteracions en els patrons epigenètics dels seus gens poden donar lloc a una major vulnerabilitat a la descendència a patir trastorns del desenvolupament que impliquin el comportament i el llenguatge social.
- L'esquizofrènia sembla tenir un lligam amb el cromosoma 15q13-q14, una regió propera a molts gens amb *imprinting*, incloent aquells que causen la síndrome de Prader-Willi, en la que es dona una pèrdua del gen patern i està freqüentment caracteritzada per una psicosis semblant a la de l'esquizofrènia.

3.2 Trastorns de l'espectre de l'autisme

Els nivells de metilació global de 5-metilcitosina augmenten dràsticament a partir dels 55-60 anys del pare, la mateixa edat en la que la taxa d'autisme per rang d'edat del pare també augmenta (*Figura 7*). A més, s'ha observat una forta relació entre la metilació de certes regions del genoma de l'esperma dels pares i el genoma d'infants amb un fenotip d'autisme. Els gens implicats en aquestes regions són enriquits pel desenvolupament neurològic i es superposen amb clústers de gens que han estat associats també amb la síndrome de Prader-Willi. S'ha vist també que un subconjunt important de regions amb metilació diferencial en l'esperma associades al fenotip de TEA mostren canvis en la metilació consistents en el teixit del cervell *post-mortem* de pacients amb TEA.



Conclusions

- Amb l'edat té lloc una desregulació del procés epigenètic que s'observa a nivell d'hipermetilació global del DNA i de canvis en la metilació regional d'aquest.
- Existeix un risc en la descendència atribuïble a les alteracions de l'epigenoma degut a que aquestes poden ser heretades a través de varis mecanismes.
- Tot i que hi ha molts estudis que han observat una incidència més alta de malalties neurològiques en els fills de pares d'edat avançada que en els fills de pares joves, no s'ha establert encara una relació de causalitat. Això probablement sigui degut a la baixa població d'estudi disponible, que es reflecteix en resultats no significatius en els diferents estudis.
- Els estudis futurs han d'anar dirigits a trobar el paper que realment tenen les marques de metilació alterades, les quals són heretades, en l'augment d'incidència de malalties neurològiques observat en la descendència de pares d'edat avançada.